

Fachinformation

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

VENOSTASIN®
50 mg Hartkapsel, retardiert
Rosskastaniensamen-Trockenextrakt

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel, retardiert, enthält: Wirkstoff:
240 - 290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen (4,5 - 5,5 : 1), entsprechend 50 mg
Triterpenglykoside, berechnet als wasserfreies Aescin; Auszugsmittel: Ethanol 50% (v/v).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

VENOSTASIN® wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von Beschwerden bei Erkrankungen der Beinvenen (chronische Veneninsuffizienz), zum Beispiel Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Beinschwellungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Morgens und abends jeweils 1 Hartkapsel, retardiert.

Vor dem Essen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.
Sollten gelegentlich leichte Magen- oder Darmbeschwerden auftreten, empfiehlt es sich, das Präparat zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Es besteht keine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer. Zur Langzeittherapie geeignet.

VENOSTASIN ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

VENOSTASIN® darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosskastaniensamen-Trockenextrakt und/oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Fall einer Entzündung der Haut, einer Thrombophlebitis oder subcutaner Verhärtung, starker Schmerzen, Ulzerationen, einer plötzlichen Schwellung eines oder beider Beine, einer Herz- oder Niereninsuffizienz, sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden, da diese Symptome Anzeichen einer ernsten Erkrankung sein können.

Bei gleichzeitiger Antikoagulantienbehandlung sollten die Gerinnungswerte engmaschig überprüft werden.

VENOSTASIN sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vorliegen.

Weitere vom Arzt verordnete nicht-invasive Maßnahmen, wie z. B. Wickeln der Beine, Tragen von Stützstrümpfen oder kalte Wassergüsse, sollten unbedingt eingehalten werden.

Hinweis:

Die Einnahme von VENOSTASIN[®] ersetzt nicht sonstige vorbeugende Maßnahmen oder Behandlungsmaßnahmen wie z. B. kalte Wassergüsse oder das Tragen ärztlich verordneter Stützstrümpfe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel kann verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

VENOSTASIN[®] darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Verdauungstrakt:

Gelegentlich:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- und Darmbeschwerden

Nervensystem:

Gelegentlich:

Schwindel und Kopfschmerzen

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten:

allergische Dermatitis (Juckreiz, Hautausschlag, Erythem, Ekzem)

Sehr selten:

Schwerwiegende allergische Reaktionen (z. T. mit Blutungen)

Geschlechtsorgane:

Sehr selten:

Metrorrhagie

Herz/Kreislauf:

Sehr selten:

Tachykardie, Hypertonie

In der Gebrauchsinformation wird der Patient aufgefordert, bei Auftreten einer der oben genannten Nebenwirkungen, insbesondere bei Blutungen sowie bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Hautausschlag), das Arzneimittel abzusetzen und sich ggf. an einen Arzt zu wenden, der über die weiteren Maßnahmen entscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die im Rosskastaniensamenextrakt enthaltenen Saponine können das als Nebenwirkung bekannte Symptom Übelkeit verstärken, weiterhin sind Erbrechen und Durchfälle möglich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Pflanzliches Arzneimittel bei Venenerkrankungen

ATC-Code: C05CX

Die Glykokalyx (Mucopolysaccharide) besitzt im Kapillarbereich die Funktion eines Molekularsiebes: Großvolumige Teilchen wie z. B. Proteine können nicht aus dem Gefäß in den Extravasalraum gelangen. Im Blut variköser Patienten treten lysosomale Enzyme vermehrt auf. Diese schädigen die Mucopolysaccharide durch enzymatischen Abbau: das "Molekularsieb" der Gefäßwände wird auch für größere Teilchen (Proteine) durchlässig. In der Folge strömt aufgrund osmotischer Gesetze Wasser aus dem Gefäß in den Extravasalraum - ein Ödem entsteht. Rosskastaniensamenextrakt verringert die Konzentration lysosomaler Enzyme im Blut, so dass das durch lysosomale Enzyme pathologisch verschobene Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der Mucopolysaccharide wieder zugunsten des Aufbaues normalisiert wird. Durch Senkung der Gefäßpermeabilität im Kapillarbereich wird so eine Regulation der bei chronischer Veneninsuffizienz pathologisch gesteigerten Gefäßpermeabilität erreicht. Dies führt zu einem physiologisch ausgeglichenen Verhältnis zwischen Filtration und Resorption von Wasser, das bei gesteigerter Filtrationsrate aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität für Makromoleküle zur Ödemausprägung führt. Rosskastaniensamenextrakt verringert die Filtration, beugt also einer Ödemneigung vor und erreicht über die Wasserbilanz auf Dauer einen Ödemrückgang.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Bioverfügbarkeitsstudie an 24 gesunden Probanden wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von VENOSTASIN[®] mit den Ergebnissen einer oral verabreichten Aescin-Lösung verglichen. Dazu wurde jeweils die 50 mg Aescin entsprechende Dosis als eine Kapsel Rosskastaniensamenextrakt (RKSE) bzw. als Aescin-Lösung oral verabreicht. Die pharmakokinetischen Kennwerte sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Pharmakokinetische Kennwerte

		RKSE Kapsel oral	Aescin Lösung oral
Parameter		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Tmax	[h]	2,53 ± 2,08	1,41 ± 1,65
Cmax	[ng/ml]	5,23 ± 8,14	11,66 ± 10,68
AUC _z	[ng/ml*h]	73,51 ± 62,75	131,61 ± 74,89
AUC _{0-∞}	[ng/ml*h]	89,13 ± 69,22	155,71 ± 84,06
% AUC [%]		18,5 ± 7,3	15,4 ± 10,9
T _{1/2}	[h]	17,57 ± 6,38	17,89 ± 8,77
Cl/f	[l/min]	13,11 ± 7,92	7,49 ± 5,13
Vz/f	[l*1000]	17,59 ± 7,42	10,60 ± 6,15

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass etwa 7,5 % einer i.v.-applizierten Dosis und 0,05 % (50 mg/50 ml Aescin-Lösung) bis 0,11 % (50 mg-Kapseln) von oral angewendeten Dosen im Urin als unverändertes Aescin ausgeschieden werden. Die geringe renale Clearance (4,8 ml/min und 3,93 ml/min) weist darauf hin, dass die Elimination von Aescin ähnlich der nach i.v.-Anwendung ist, und lässt vermuten, dass sie sich hauptsächlich auf extrarenalem Wege und wahrscheinlich in Blut und Leber durch Metabolisierung vollzieht. Aescin ist voll hämodialysierbar.

Bioverfügbarkeit

In der beschriebenen Studie wurde für die Bioverfügbarkeit von Aescin aus VENOSTASIN[®] im Vergleich zu einer oral gegebenen Aescin Lösung ein Ergebnis von 56 % (44 - 70 %) ermittelt. Das galenische Retardprinzip im VENOSTASIN[®] wurde so konzipiert, dass der Wirkstoff aus der Arzneiform Pellet innerhalb eines Zeitraums von ca. 5 Stunden kontinuierlich und vollständig freigesetzt wird. Dadurch wird eine hohe Lokalkonzentration, die zur Mizellbildung (= Komplexbildung) führen könnte, vermieden.

Diese galenische Entwicklung berücksichtigt das pharmakokinetische Verhalten von Aescin und dessen relativ hohe Eliminationshalbwertszeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen haben sich Rosskastaniensamenextrakt und Aescin in therapeutischer Dosierung als untoxisch erwiesen.

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an mehreren Nagern und Nichtnagern über 10 Tage geprüft. Die LD₅₀ gibt die Tabelle 2 wieder.

Trotz gewisser Speziesunterschiede erweist sich auf Aescin standardisierter Rosskastaniensamenextrakt - besonders nach oraler Applikation - als gut verträglich:

Über einen Zeitraum von 8 Wochen wurden Ratten in Dosierungen von 9, 30, 90 mg/kg mit Rosskastaniensamenextrakt behandelt. Bei der Behandlung mit der hohen Dosierung von 90 mg/kg i.v. traten vereinzelt Todesfälle auf. Bei der mittleren Dosierung von 30 mg/kg i.v. stieg der Trinkwasserverbrauch der Tiere etwas an.

Im übrigen traten keine weiteren Veränderungen auf. In der niedrigen Dosierung von 9 mg/kg zeigten sich keine Veränderungen bei den Tieren.

Tab. 2: LD₅₀ bei verschiedenen Tierspezies

Spezies	LD ₅₀ (Vertrauensgrenzen) mg RKSE/kg		
	per os	intraperitoneal	intravenös
Maus	990 (651 - 1505)	98 (63 - 148)	6,8 (4,9 - 9,4)
	1050 (778 - 1418)	342 (273 - 429)*	138 (102 - 185)*
Ratte	2150 (1641 - 2817)	175 (131 - 235)	12,0 (8,0 - 18)
	2600 (2600 - 3302)		165 (110 - 248)*
Meerschweinchen	1120 (926 - 1355)		465 (332 - 651)*
Kaninchen	1530 (1117 - 2096)		180 (118 - 274)
Hunde	130**		

* Venostasin[®]-Ampullen, nicht im Handel

** höhere Dosierungen werden erbrochen

Chronische Toxizität:

An Hunden und Ratten wurde Rosskastaniensamenextrakt oral über 34 Wochen erprobt. Hunde erhielten Dosierungen von 80 mg/kg, 40 mg/kg und 20 mg/kg; die Ratten 400 mg/kg, 200 mg/kg und 100 mg/kg. Bei den Ratten bedeutete dies eine 40fache bzw. 20fache bzw. 10fache Gabe der für den Menschen vorgesehenen therapeutischen Tagesdosis. Bei den Hunden zeigte sich in der Gruppe, die die höchste Dosierung erhielt, nach 8 Wochen Erbrechen mit Magenreizung. Dies konnte durch magensaftresistente Darreichungsformen beseitigt werden. Spezielle substanzbedingte Veränderungen fehlten.

Histologisch ließen sich keine Hinweise auf Organschäden finden. Die Ratten vertrugen das Präparat bis zur Höchstdosierung, ohne auf die Substanzgabe beziehbare Veränderungen erkennen zu lassen. In 34 Wochen dauernden Langzeitversuchen erweist sich Rosskastaniensamenextrakt bei Hunden und Ratten als gut verträglich. Kumulativ toxische Wirkungen lassen sich nicht erkennen. Die gute Verträglichkeit wird auch in der über Jahrzehnte bewährten klinisch-therapeutischen Anwendung von Rosskastaniensamenextrakt am Menschen bestätigt.

Reproduktionstoxizität:

Rosskastaniensamenextrakt ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Untersuchungen zur Embryotoxizität an Ratten verliefen negativ, wohingegen bei Kaninchen oberhalb einer Dosis von 100 mg/kg/Tag verminderte Fetengewichte beobachtet wurden. Untersuchungen über die Verabreichung der Wirkstoffe in späteren Trächtigkeitsphasen und während der Laktationsphase sowie Fertilitätsprüfungen sind nicht durchgeführt worden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dextrin, Copovidon, Gelatine, Talkum, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A und Typ B), Triethylcitrat, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterstreifen.

20 Hartkapseln, retardiert (N 1)

50 Hartkapseln, retardiert (N 2)

100 Hartkapseln, retardiert (N 3)

500 Hartkapseln, retardiert (10 x 50 Stück), Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Aenova IP GmbH
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Telefon: (06421) 4 94 - 0
Telefax: (06421) 4 94 - 20 2

Mitvertreiber

Temmler Pharma GmbH
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Telefon: (06421) 4 94 - 0
Telefax: (06421) 4 94 - 20 2

8. Zulassungsnummer

35086.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

30.01.1996 / 21.07.2008

10. Stand der Information

Dezember 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.